



Bescheinigung



Die BASF Aktiengesellschaft in Ludwigshafen/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Verfahren zur Herstellung von N-Acyl-aminosäureestern und N-Acyl-aminoacetalen"

am 26. August 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol C 07 C 231/12 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 30. Mai 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

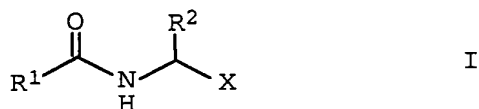
Im Auftrag

Aktenzeichen: 199 40 641.3

Dzierzon

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von N-Acyl-Derivaten der allge-
5 meinen Formel I,



in der die Substituenten unabhängig voneinander folgende
Bedeutung haben:

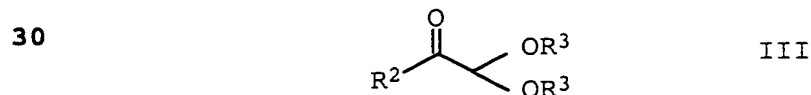
15 X CH(OR³)₂, COOR³;

R¹ Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl, Aryl, gegebenenfalls substi-
tuiert;

20 R² Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl, Aryl, gegebenenfalls substi-
tuiert;

R³ C₁-C₁₂-Alkyl,

25 dadurch gekennzeichnet, daß man ein Carbonsäureamid R¹-CONH₂
der allgemeinen Formel II mit einem Glyoxalmonoacetal-Derivat
der allgemeinen Formel III,



35 in Gegenwart einer Carbonsäure R⁴-COOH der allgemeinen Formel
IV mit R⁴ = C₁-C₁₂-Alkyl umgesetzt, wobei die Substituenten R¹
bis R³ die bereits oben genannte Bedeutung haben.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die
Substituenten folgende Bedeutung haben:

40

X COOR³;

R¹ Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl;

45 492/99 Kai/gb 26.08.1999

2

R^2 C_1 - C_8 -Alkyl, Aryl, gegebenenfalls substituiert;
 R^3 und R^4

C_1 - C_8 -Alkyl.

5

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Substituenten folgende Bedeutung haben:

R^1 Wasserstoff;

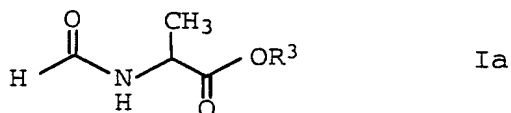
10

R^2 bis R^4

C_1 - C_8 -Alkyl.

- 15 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 oder 3 zur Herstellung von N-Formyl- α -amino-propionsäureester der allgemeinen Formel Ia,

20



in der der Substituent R^3 die Bedeutung C_1 - C_8 -Alkyl hat.

- 25 5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Substituenten folgende Bedeutung haben:

X $CH(OR^3)_2$;

30

R^1 Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl;

R^2 C_1 - C_8 -Alkyl, Aryl, gegebenenfalls substituiert;

R^3 und R^4

35

C_1 - C_8 -Alkyl.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Substituenten folgende Bedeutung haben:

40

R^1 Wasserstoff;

R^2 bis R^4

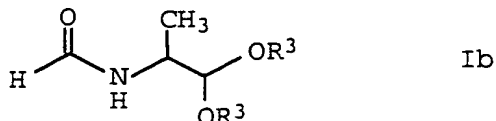
45

C_1 - C_8 -Alkyl.

3

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 oder 6 zur Herstellung von N-Formyl-2-amino-propionaldehydderivaten der allgemeinen Formel Ib,

5



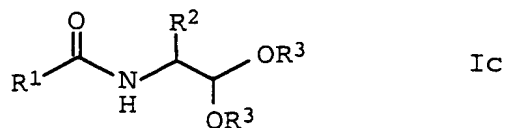
- 10 in der der Substituent R^3 die Bedeutung C_1 - C_8 -Alkyl hat.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Menge an jeweils eingesetztem Carbonsäureamid R^1 -CONH₂ und eingesetzter Carbonsäure R^4 -COOH 250 bis 15 800 Mol-%, bezogen auf das eingesetzte Acetal der allgemeinen Formel II, beträgt.
9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Menge an jeweils eingesetztem Carbonsäureamid R^1 -CONH₂ und 20 eingesetzter Carbonsäure R^4 -COOH 400 bis 600 Mol-%, bezogen auf das eingesetzte Acetal der allgemeinen Formel II, beträgt.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Carbonsäureamid R^1 -CONH₂ und die Carbonsäure 25 R^4 -COOH im Molverhältnis 1:1 in der Reaktion eingesetzt werden.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Menge an jeweils eingesetztem Carbonsäureamid R^1 -CONH₂ und eingesetzter Carbonsäure R^4 -COOH 50 bis 30 250 Mol-%, bezogen auf das eingesetzte Acetal der allgemeinen Formel II, beträgt.
12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Menge an jeweils eingesetztem Carbonsäureamid R^1 -CONH₂ und 35 eingesetzter Carbonsäure R^4 -COOH 100 bis 200 Mol-%, bezogen auf das eingesetzte Acetal der allgemeinen Formel II, beträgt.
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß das Carbonsäureamid R^1 -CONH₂ und die Carbonsäure R^4 -COOH im Molverhältnis 1:1 in der Reaktion eingesetzt 40 werden.

45

4

14. N-Acyl-Derivate der allgemeinen Formel Ic,

5



in der die Substituenten unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:

10

R¹ Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl, Aryl, gegebenenfalls substituiert;

15

R² Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl, Aryl, gegebenenfalls substituiert;

R³ C₁-C₁₂-Alkyl.

15. N-Acyl-Derivate nach Anspruch 14, in der die Substituenten unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:

20

R¹ Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl;

R² und R³

25

C₁-C₈-Alkyl.

30

35

40

45

Verfahren zur Herstellung von N-Acyl-aminosäureestern und N-Acyl-aminoacetalen

5 Beschreibung

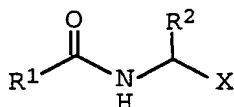
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von N-Acyl-aminosäureestern und N-Acyl-aminoacetalen.

- 10 Für die Synthese von Aminosäuren und deren Ester sind eine Vielzahl von unterschiedlichen Methoden bekannt. Eine Übersicht findet sich u.a. in Ullmanns Encyclopedia of Industrial Chemistry, Vol. A2, 57-97, VCH Weinheim 1985.
- 15 Technische Synthesen für D,L- α -Aminosäuren, beispielsweise die Strecker-Synthese, gehen von Aldehyden aus, die mit NH_3 und HCN zu Aminonitrilen umgesetzt werden. Die Nitrilgruppe läßt sich anschließend mit Alkoholen oder Wasser zu den entsprechenden Estern bzw. Aminosäuren umsetzen.
- 20 DE-A-3145736 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von N-Formyl- α -aminosäureestern durch Umsetzung von Aminonitrilen - z.B. aus der Strecker Synthese - mit einem entsprechenden Alkohol und Formamid in Gegenwart von Chlorwasserstoff.
- 25 Bekannt ist ferner die Herstellung von N-Formyl-D,L-alanin aus Brenztraubensäure durch Kochen mit Ammoniumformiat in Ameisensäure [F. Yoneda und K. Kuroda, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1982, 927-929].
- 30 N-Formylalaninester werden unter anderem zur Herstellung von Vitamin-B₆ (Pyridoxin) [Übersicht von König und Böll, Chem. Ztg. 100, 107/8 (1976)] und Isocyansäure z.B. nach Ugi, Angew. Chem. 77, 492 (1965) verwendet.
- 35 Die beschriebenen Verfahren haben den Nachteil, daß die Ausgangsstoffe fertige Aminosäuren oder deren Vorstufen - beispielsweise Cyanhydrine oder Aminonitrile aus der Strecker-Synthese - sind, die zuvor in einem eigenen Verfahren hergestellt werden müssen.
- 40 Aufgabe der Erfindung war es, ein technisch einfach durchführbares Verfahren zur Herstellung von N-Acyl-aminosäureestern und N-Acyl-aminoacetalen unter Verwendung gut zugänglicher Ausgangsstoffe bereitzustellen.
- 45

2

Diese Aufgabe wurde gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung von N-Acyl-Derivaten der allgemeinen Formel I,

5



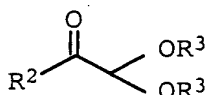
I

in der die Substituenten unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:

- X CH(OR³)₂, COOR³;
- R¹ Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl, Aryl, gegebenenfalls substituiert;
- R² Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl, Aryl, gegebenenfalls substituiert;
- R³ C₁-C₁₂-Alkyl,

dadurch gekennzeichnet, daß man ein Carbonsäureamid R¹-CONH₂ der allgemeinen Formel II mit einem Glyoxalmonoacetal-Derivat der allgemeinen Formel III,

25



III

in Gegenwart einer Carbonsäure R⁴-COOH der allgemeinen Formel IV mit R⁴ = C₁-C₁₂-Alkyl umgesetzt, wobei die Substituenten R¹ bis R³ die bereits oben genannte Bedeutung haben.

Als Alkylreste für R¹ bis R⁴ seien verzweigte oder unverzweigte C₁-C₁₂-Alkylketten, beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, n-Heptyl, n-Octyl, 2-Ethylhexyl, n-Nonyl, n-Decyl, n-Undecyl und n-Dodecyl genannt.

45

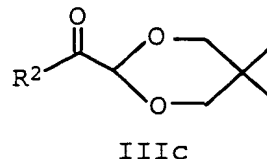
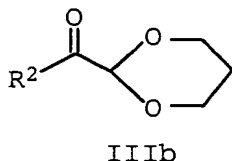
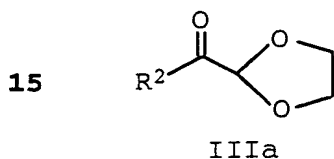
3

Die oben genannten Alkylketten können gegebenenfalls hydroxyliert oder mit Mercaptogruppen substituiert sein. Als Beispiele seien bevorzugt Hydroxymethyl-, Hydroxyethyl- wie $[\text{CH}_3\text{-CH(OH)-}$ bzw. $\text{CH}_2(\text{OH})\text{-CH}_2\text{-}]$ oder Mercaptomethylreste genannt.

5

Für den Fall, daß der Rest X in der Formel I die Bedeutung $\text{CH(OR}^3\text{)}_2$ hat, können die Substituenten R^3 zusammen mit den Sauerstoffatomen, an denen sie gebunden sind, auch einen 5- oder 6-Ring bilden. Als Ausgangsverbindung werden hierbei beispielsweise

10 cyclische Glyoxalmonoacetale der allgemeinen Formel IIIa bis IIIc eingesetzt.



20 Unter Aryl für R^1 und R^2 sind aromatische Ringe oder Ringsysteme mit 6 bis 18 Kohlenstoffatomen im Ringsystem zu verstehen, beispielsweise Phenyl oder Naphthyl, die ggf. mit einem oder mehreren Resten wie Halogen z.B. Fluor, Chlor oder Brom, Cyano, Nitro, Amino, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkylamino}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Dialkylamino}$, Hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$ oder anderen Resten substituiert sein können.

25

Als bevorzugte Reste für R^1 seien Wasserstoff sowie die in der o.g. Liste erwähnten verzweigten oder unverzweigten $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkylketten}$, besonders bevorzugt $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkylketten}$ genannt. Ganz besonders bevorzugte Reste für R^1 sind Wasserstoff, Methyl und

30

Als bevorzugte Reste für R^2 seien Phenyl sowie aus der o.g. Liste die verzweigten oder unverzweigten $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkylketten}$, besonders bevorzugt $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkylketten}$ genannt. Ein ganz besonders bevorzugter Rest für R^2 ist Methyl.

35

Als bevorzugte Alkylreste für R^3 seien aus der o.g. Liste die verzweigten oder unverzweigten $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkylketten}$, besonders bevorzugt $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Alkylketten}$ wie z.B. n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, n-Heptyl, n-Octyl oder 2-Ethylhexyl genannt.

45

4

Als bevorzugte Reste für R^4 seien aus der o.g. Liste die verzweigten oder unverzweigten C_1 - C_8 -Alkylketten, besonders bevorzugt C_1 - C_3 -Alkylketten genannt. Ganz besonders bevorzugte Reste für R^1 sind Methyl, Ethyl, n-Propyl und iso-Propyl.

5

Je nach Menge an eingesetztem Carbonsäureamid R^1 -CONH₂ sowie an eingesetzter Carbonsäure R^4 -COOH läßt sich die Bildung der unterschiedlichen N-Acyl-Derivate der Formel I gezielt steuern.

- 10 So wurde überraschend gefunden, daß die Reaktion bei einer Menge an eingesetztem Carbonsäureamid R^1 -CONH₂ und eingesetzter Carbonsäure R^4 -COOH von jeweils 250 bis 800 Mol-%, bevorzugt 400 bis 600 Mol-%, bezogen auf das eingesetzte Acetal der allgemeinen Formel II, N-Acyl-aminosäureestern der Formel I mit $X = \text{COOR}^3$

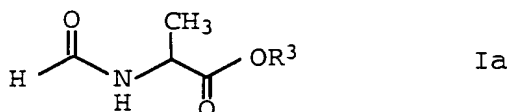
15 liefert.

Als besonders vorteilhafte Ausführungsform des Verfahrens hat sich der Einsatz des Carbonsäureamids R^1 -CONH₂ und der Carbonsäure R^4 -COOH zu gleichen molaren Anteilen erwiesen.

20

Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich hier insbesondere zur Herstellung von N-Formyl- α -amino-propionsäureester der allgemeinen Formel Ia,

25



- in der der Substituent R^3 die Bedeutung C_1 - C_8 -Alkyl, bevorzugt C_3 - C_8 -Alkyl hat.

30

Die Bildung der N-Acyl-aminoacetale der allgemeinen Formel I mit $X = \text{CH}(\text{OR}^3)_2$ ist bevorzugt, wenn die Menge an eingesetztem Carbonsäureamid R^1 -CONH₂ und eingesetzter Carbonsäure R^4 -COOH jeweils 50

35 bis 250 Mol-%, bevorzugt 100 bis 200 Mol-%, bezogen auf das eingesetzte Acetal der allgemeinen Formel II, beträgt. Auch in diesem Fall ist es besonders vorteilhaft, wenn das Carbonsäureamid R^1 -CONH₂ und die Carbonsäure R^4 -COOH im Molverhältnis 1:1 in die Reaktion eingesetzt werden.

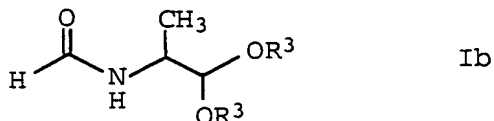
40

45

5

Im Falle der N-Acyl-aminoacetale der allgemeinen Formel I eignet sich das erfindungsgemäße Verfahren vorteilhafterweise zur Herstellung der N-Formyl-2-amino-propionaldehydacetale der allgemeinen Formel Ib,

5



- 10 in der der Substituent R^3 die Bedeutung C_1 - C_8 -Alkyl, bevorzugt C_3 - C_8 -Alkyl hat.

Die Umsetzung sowohl zu den N-Acyl-aminosäureestern als auch zu den N-Acyl-aminoacetalen wird bei einer Temperatur von 40 bis zu 200°C, bevorzugt 60 bis 150°C durchgeführt.

15

Die Reaktion erfolgt erfindungsgemäß im Druckbereich zwischen 200 und 1000 mbar und wird bevorzugt zwischen 500 und 1000 mbar, besonders bevorzugt bei Normaldruck ausgeführt.

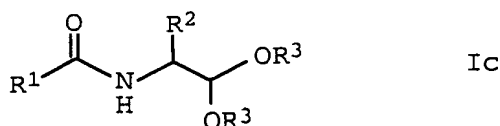
- 20 Die Reaktion kann mit und ohne zusätzlichem Lösungsmittel gefahren werden. Bevorzugt erfolgt die Reaktion ohne Zusatz eines Lösungsmittels.

- Das erfindungsgemäße Verfahren läßt sich außerdem vorteilhafterweise als sog. „Eintopfverfahren“ durchführen und liefert die N-Acyl-aminosäureestern als auch die neuen N-Acyl-aminoacetalen in ausgezeichneten Ausbeuten.

- Die Isolierung des gewünschten Endprodukts erfolgt in an sich bekannter Weise. Im Falle von flüssigen Reaktionsprodukten erfolgt in der Regel eine destillative Aufreinigung der gebildeten Ester bzw. Acetale.

- Gegenstand der Erfindung sind ebenfalls N-Acyl-Derivate der allgemeinen Formel Ic,

40



in der die Substituenten unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:

- 45 R^1 Wasserstoff, C_1 - C_{12} -Alkyl, Aryl, gegebenenfalls substituiert;

6

R² Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl, Aryl, gegebenenfalls substituiert;

R³ C₁-C₁₂-Alkyl.

- 5 Bevorzugt sind N-Acyl-Derivate der Formel Ic, in der die Substituenten unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:

R¹ Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl;

- 10 R² und R³

C₁-C₈-Alkyl.

- Bezüglich der genauen Definition der Substituenten R¹ bis R³, sowohl in der allgemeinen als auch in den bevorzugten Ausführungsformen, sind die bereits eingangs für die Verbindung I erfolgten Erläuterungen heranzuziehen.
- 15

Die N-Acyl-aminoacetale der Formel Ic eignen sich als Zwischenprodukte für die Herstellung von Oxazolen.

- 20

Anhand der folgenden Beispiele soll der Gegenstand der vorliegenden Erfindung näher erläutert werden.

Beispiel 1

- 25

N-Formyl-D,L-alaninbutylester aus Methylglyoxal-di-n-butylacetal

- 100 g Methylglyoxaldibutylacetal (Reinheit 93,5 %, hergestellt nach EP 036539) wurden mit 100 g Formamid gemischt und innerhalb
- 30 von 10 min. mit 100 g Ameisensäure versetzt. Das Gemisch erwärmte sich auf 40°C und wurde dann in 20 min auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach 2 Stunden Reaktionszeit wurde die auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsmischung mit verdünnter Sodalösung gewaschen und das gewünschte Produkt im Vakuum bei 2 mbar destilliert. Man
- 35 erhielt 74,5 g reinen N-Formyl-D,L-alaninbutylester (93% d.T.).

Beispiel 2

- N-Formyl-D,L-alanin-2-ethylhexylester aus Methylglyoxal-di-2-ethylhexylacetal
- 40

- 50 g Methylglyoxal-di-2-ethylhexylacetal (Reinheit 92%) wurden mit 30 g Formamid und 30 g Ameisensäure 2,5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Man wusch mit 200 ml Sodalösung und destillierte.
- 45 In der Hauptfraktion isolierte man 29,8 g N-Formyl-D,L-alanin-2-ethylhexylester (89% d.T.).

7

Beispiel 3

N-Formylamino-propionaldehyd-di-n-butylacetal aus Methylglyoxal-di-n-butylacetal

5

100 g Methylglyoxaldibutylacetal (Reinheit 93,5 %, hergestellt nach EP 036539) wurden mit 50 g Formamid gemischt und innerhalb von 10 min. mit 50 g Ameisensäure versetzt. Das Gemisch erwärmte sich auf 40°C und wurde dann in 20 min auf Rückflußtemperatur er-

10

hitzt. Nach 2 Stunden Reaktionszeit wurde die auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsmischung mit verdünnter Sodalösung gewaschen und das gewünschte Produkt im Vakuum bei 2 mbar destilliert. Man erhielt 39 g N-Formylamino-propionaldehyd-di-n-butylacetal.

15

20

25

30

35

40

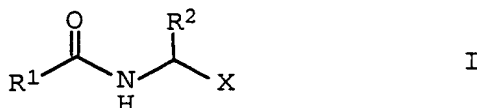
45

Verfahren zur Herstellung von N-Acyl-aminosäureestern und N-Acyl-aminoacetalen

5 Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von N-Acyl-Derivaten der allgemeinen Formel I,

10



15 in der die Substituenten unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:

X CH(OR³)₂, COOR³;

20 R¹ Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl, Aryl, gegebenenfalls substituiert;

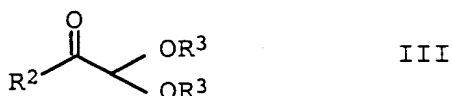
R² Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl, Aryl, gegebenenfalls substituiert;

R³ C₁-C₁₂-Alkyl,

25

dadurch gekennzeichnet, daß man ein Carbonsäureamid R¹-CONH₂ der allgemeinen Formel II mit einem Glyoxalmonoacetal-Derivat der allgemeinen Formel III,

30



35 in Gegenwart einer Carbonsäure R⁴-COOH der allgemeinen Formel IV mit R⁴ = C₁-C₁₂-Alkyl umgesetzt, wobei die Substituenten R¹ bis R³ die bereits oben genannte Bedeutung haben.

40

45